

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTSCHRIFT

(11) DD 298 389 A5

5(51) C 07 D 211/90

DEUTSCHES PATENTAMT

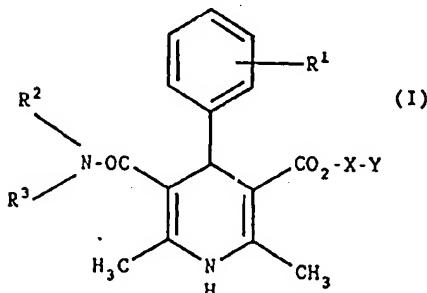
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 338 441 6 (22) 06.03.90 (44) 20.02.92

(71) siehe (73)
(72) Schwenner, Eckhard, Dr. Dipl.-Chem.; Groß, Rainer, Prof. Dr.; Heisch, Siegbert, Dr.; Schramm, Matthias,
Dr.; Bechem, Martin, Dr. Dipl.-Biol.; Hirth, Claudia, Dr.; Stasch, Johannes-Peter, Dr. Dipl.-Chem., DE
(73) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, W - 5090 Leverkusen, DE
(74) Bayer AG, Konzernverwaltung RP, Patente Konzern, W - 5090 Leverkusen, DE

(54) Basische Dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte

(57) Die Erfindung betrifft neue basische
Dihydropyridinderivate der allgemeinen Formel I, in
welcher R¹ bis R³, X und Y die in der Beschreibung
angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von
teilweise bekannten
3-Carbonsäureaminoalkyl-dihydropyridinen. Formel

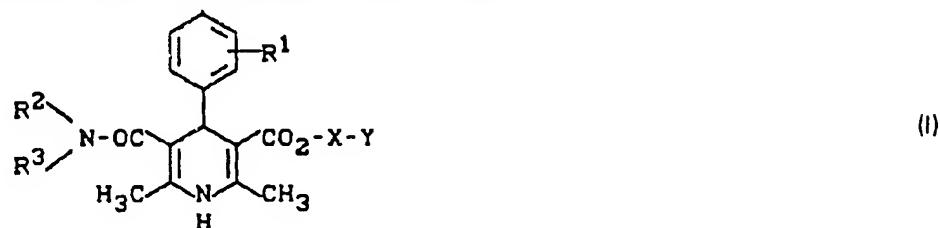


ISSN 0433-6461

16 Seiten

Patentansprüche:

1. Basische Dihydropyridine der allgemeinen Formel (I)



In welcher

R¹ – für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff,
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano oder durch Phenyl- oder Phenoxygruppen, welche gegebenenfalls durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder wobei die Reste Cycloalkyl, Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel –NR⁴R⁵ substituiert sind, worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder Benzoyl bedeuten, oder R² und R³ jeweils

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetyl amino oder durch Benzoylamino substituiert ist, oder
- für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH- oder N-Alkyl-Gruppe (1-4 C-Atome) enthalten kann,
- X – für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N–R⁶ unterbrochen ist, in der R⁶ – Wasserstoff, Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann, und/oder der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Halogenmethoxy, Hydroxy oder Cyano,

Y – für eine Gruppe der Formel
–NR⁷–Z oder für Phthalimido steht,
worin
R⁷ – für Wasserstoff, C₁–C₈-Alkyl, C₇–C₁₄-Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano oder C₁–C₈-Alkoxy substituiert ist und
Z – für eine Aminoschutzgruppe steht.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher R¹, R², R³, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und Z für eine der folgenden Aminoschutzgruppen steht:
- Benzoyloxycarbonyl, 4-Brombenzoyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzoyloxycarbonyl,
3-Chlorbenzoyloxycarbonyl, Dichlorbenzoyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzoyloxycarbonyl,
3,5-Dimethoxybenzoyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzoyloxycarbonyl,
4-N-Hydroxybenzoyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzoyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzylcarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzoyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl,
Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl,
tert-Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl, Isopentoxy carbonyl, Hexoxycarbonyl,
Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl,
2-Brommethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl,
Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl,
Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl,
2,4,5-Trichlorphenoxy carbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluoren-9-methoxycarbonyl,
Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl,
Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl,
Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl,
2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl,
4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl,
Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl,
Di-(4-nitrobenzyl)phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl,
Diphenylphosphinyl, Phthaloyl oder Phthalimido.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher R¹ – für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,
R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils
– für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen stehen oder
– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen stehen, die substituiert sein können durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl, mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl- oder Phenoxy-Rest, oder wobei die Reste Alkyl und Alkenyl gegebenenfalls substituiert sind durch Cyano und/oder durch eine Gruppe der Formel –NR⁴R⁵,
worin
R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenethyl, Phenyl, Acetyl oder Benzoyl bedeuten,
oder R² und R³ jeweils
– für Phenyl oder Naphthyl stehen, die bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamin oder durch Benzoylamino, oder

- für Pyrrolldino, Pyridino, Morphollno oder für Piperazino, N-C₁-C₄-Alkylpiperazino, N-C₇-C₈-Aralkyl- oder N-Phenyl-piperazino stehen,
- und
- X - für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N-R⁸ unterbrochen ist, in der R⁸ – Wasserstoff, Alkyl bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann, und/oder der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy,
 - Y – für eine Gruppe der Formel –NR⁷-Z oder für Phthalimido steht, worin R⁷ – für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert ist und Z – für eine Aminoschutzgruppe aus der Gruppe tert.-Butyloxycarbonyl, Phthalimido oder Butyloxycarbonyl steht.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 1, in welcher
- R¹ – für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylothio mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,
 - R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils
 - für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylothio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl oder die obengenannten Reste Alkyl und Alkenyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine Gruppe der Formel –NR⁴R⁵, worin R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Acetyl bedeuten,
 - oder R² und R³ jeweils für Phenyl stehen, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen oder Dialkylamino mit jeweils bis zu 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe steht,
 - X – für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N-R⁸ unterbrochen ist, in der R⁸ – Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann, und/oder substituiert sein kann durch Hyd. oxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy,
 - Y – für eine Gruppe der Formel –NR⁷-Z oder für Phthalimido steht, worin R⁷ – für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₇-C₈-Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Methoxy, Ethoxy oder Propoxy substituiert ist und Z – für tert.-Butyloxycarbonyl oder Phthalimido steht.

5. Verfahren zur Herstellung von basischen Dihydropyridinen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ – für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff,
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano oder durch Phenyl- oder Phenoxygruppen, welche gegebenenfalls durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder wobei die Reste Cycloalkyl, Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel –NR⁴R⁵ substituiert sind,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder Benzoyl bedeuten,

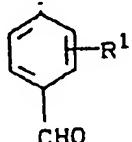
oder R² und R³ jeweils

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetyl amino oder durch Benzoylamino substituiert ist, oder
- für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH- oder N-Alkyl-Gruppe (1–4 C-Atome) enthalten kann,

X – für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N–R⁶ unterbrochen ist, in der R⁶ – Wasserstoff, Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann, und/oder der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Halogenmethoxy, Hydroxy oder Cyano,

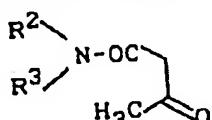
Y – für eine Gruppe der Formel –NR⁷–Z oder für Phthalimido steht,
worin

R⁷ – für Wasserstoff, C₁–C₈-Alkyl, C₇–C₁₄-Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano oder C₁–C₆-Alkoxy substituiert ist und
Z – für eine Aminoschutzgruppe steht,
dadurch gekennzeichnet, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



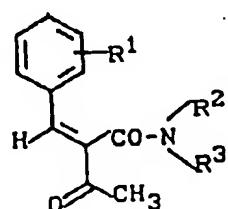
(II)

in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
mit β -Ketocarbonsäureamiden der allgemeinen Formel (III)



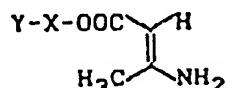
(III)

in welcher R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls nach Isolierung der hieraus entstehenden Ylidenverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

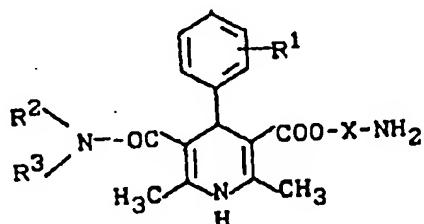
in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Aminocrotonsäureestern der allgemeinen Formel (V)



(V)

in welcher X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 10°C und 150°C umsetzt.

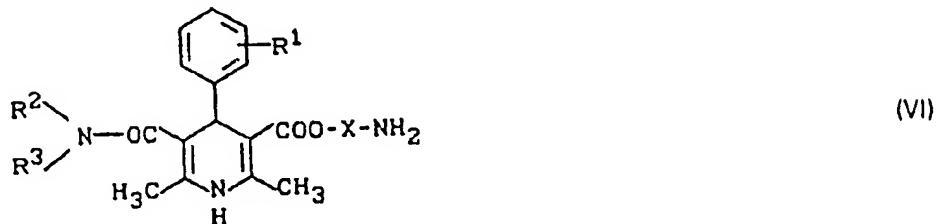
6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 als Zwischenprodukte bei der Herstellung von 3-Carbonsäure-aminoalkyl-dihydropyridinen der allgemeinen Formel (VI)



(VI)

in welcher R¹, R², R³ und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



in welcher

R¹, R², R³ und X die im Anspruch 5 angegebene Bedeutung haben,
dadurch gekennzeichnet, daß man basische Dihydropyridine der allgemeinen Formel (I),



in welcher

R¹, R², R³ und X die im Anspruch 5 angegebene Bedeutung haben und

Y – für eine Gruppe der Formel

-NR⁷-Z oder für Phthalimidost steht, worin

R⁷ – für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₇-C₁₄-Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist und

Z – für eine Aminoschutzgruppe steht,

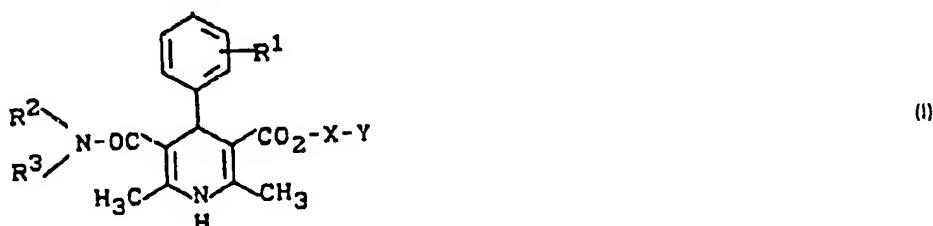
unter Abspaltung der Aminoschutzgruppe deblockiert.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) gemäß Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Abspaltung der Aminoschutzgruppe durch Hydrierung mit
Hilfe von Palladium-Tierkohle unter sauren Bedingungen durchführt, wenn Z für Benzyl steht
oder für den Fall, daß Z für den Phthalimidorest steht, die Abspaltung mit Hydrazinhydrat in
organischen Lösemitteln wie Ethern oder Alkoholen durchführt.

Die Erfindung betrifft neue basische Dihydropyridinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von teilweise bekannten 3-Carbonsäureaminoalkyl-dihydropyridinen.

Es ist bereits bekannt, daß die Darstellung von 1,4-Dihydropyridin-hydroxyalkylaminen über bestimmte Dihydropyridinamine als Zwischenstufen verläuft (vgl. US SN 664904).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue basische Dihydropyridine der allgemeinen Formel (II),



in welcher

R¹ – für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff,
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- für geradketiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder
Alkoxykarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano oder durch Phenyl- oder Phenoxygruppen, welche gegebenenfalls
durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder wobei die Reste Cycloalkyl, Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch eine
Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert sind,
worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis
14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, Acetyl oder Benzoyl bedeuten.

oder R^2 und R^3 jeweils

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetyl amino oder durch Benzoylamino substituiert ist,
oder
- für einen 5-bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als zusätzliches Heteroatom
ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH- oder N-Alkyl-Gruppe (1-4 C-Atome) enthalten kann,
- X - für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu
12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe $N-R^6$
unterbrochen ist, in der
 R^6 - Wasserstoff, Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann,
und/oder
der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxykarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder
Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu
6 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Halogenmethoxy, Hydroxy oder Cyano,
- Y - für eine Gruppe der Formel
 $-NR^7-Z$ oder für Phthalimido steht,
worin
 R^7 - für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_7-C_{14} -Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano
oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiert ist und
- Z - für eine Aminoschutzgruppe steht.

Aminoschutzgruppe steht im Rahmen der Erfindung für die üblich verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl,
3-Chlorbenzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl,
2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl,
2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxy carbonyl,
Isopentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl,
2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorothoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl,
Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyl-oxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl,
2-(Di-n-butyl-methylsilyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl,
Menthoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxy carbonyl,
4-Nitrophenoxy carbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxy carbonyl, Naphthyl oxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl,
Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl,
Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl,
Pivaloyl, 2-Choracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl,
4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthyl carbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantyl carbonyl, Dicyclohexylphosphoryl,
Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphoryl,
Diphenylphosphoryl, Phthaloyl oder Phthalimido.

Von besonderem Interesse sind die Aminoschutzgruppen Phthalimido, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen existieren in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild
(Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die
Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomerengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die
Diastereomeren in bekannter Weise, z. B. durch Kristallisation, Chromatographie oder Craig-Verteilung in die stereoisomer
einheitlichen Bestandteile trennen (vgl. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

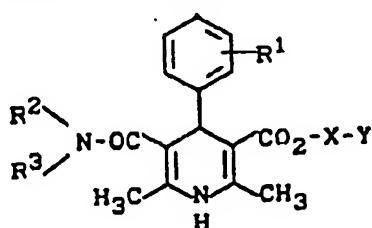
in welcher

R^1 - für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio
mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu
6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,

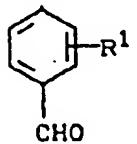
R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen stehen oder
- für geradketiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen stehen, die substituiert sein können
durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
Alkylcarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy, Alkoxykarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch
gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituierte Phenyl- oder Phenoxy-Reste, oder wobei
die Reste Alkyl und Alkenyl gegebenenfalls substituiert sind durch Cyano und/oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$,
worin

- R^4 und R^6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenethyl, Phenyl, Acetyl oder Benzoyl bedeuten,
oder R^2 und R^3 jeweils
- für Phenyl oder Naphthyl stehen, die bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkythio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylaminolino oder durch Benzoylaminolino, oder
 - für Pyrrolidino, Pyridino, Morpholino oder für Piperezino, $N-C_1-C_4$ -Alkylpiperezino, $N-C_7-C_9$ -Aralkyl- oder N -Phenyl-piperazino stehen,
- und
- X - für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,
der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe $N-R^8$ unterbrochen ist, in der R^8 - Wasserstoff, Alkyl bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann,
und/oder
der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy,
- Y - für eine Gruppe der Formel $-NR^7-Z$ oder für Phthalimido steht,
worin
 R^7 - für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_7-C_{10} -Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Cyano oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiert ist und
Z - für eine Aminoschutzgruppe aus der Gruppe Butyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Phthalimido,
steht.
- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher
- R^1 - für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkythio mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Cyano, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder für Trifluormethylthio steht,
- R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und jeweils
- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkythio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Phenyl oder die obengenannten Reste Alkyl und Alkenyl gegebenenfalls substituiert sind durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$,
worin
- R^4 und R^6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Acetyl bedeuten,
oder R^2 und R^3 jeweils
für Phenyl stehen, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen oder Dialkylamino mit jeweils bis zu 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe steht;
- X - für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe $N-R^8$ unterbrochen ist, in der R^8 - Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann,
und/oder substituiert sein kann durch Hydroxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy,
- Y - für eine Gruppe der Formel $-NR^7-Z$ oder für Phthalimido steht,
worin
 R^7 - für Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_7-C_{10} -Aralkyl oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Nitro, Cyano, Methoxy, Ethoxy oder Propoxy substituiert ist und
Z - für tert.-Butyloxycarbonyl oder Phthalimido steht.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

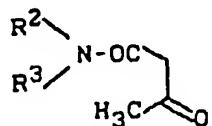


In welcher
R¹, R², R³, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
erhält man, indem man
Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



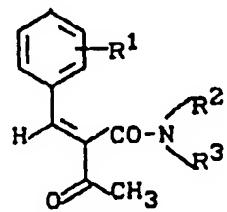
(II)

in welcher
R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
mit β-Ketocarbonsäureamiden der allgemeinen Formel (III)



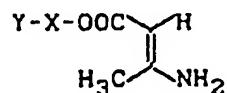
(III)

in welcher
R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls nach Isolierung der hieraus entstehenden Ylidenerbindungen der allgemeinen Formel (IV)



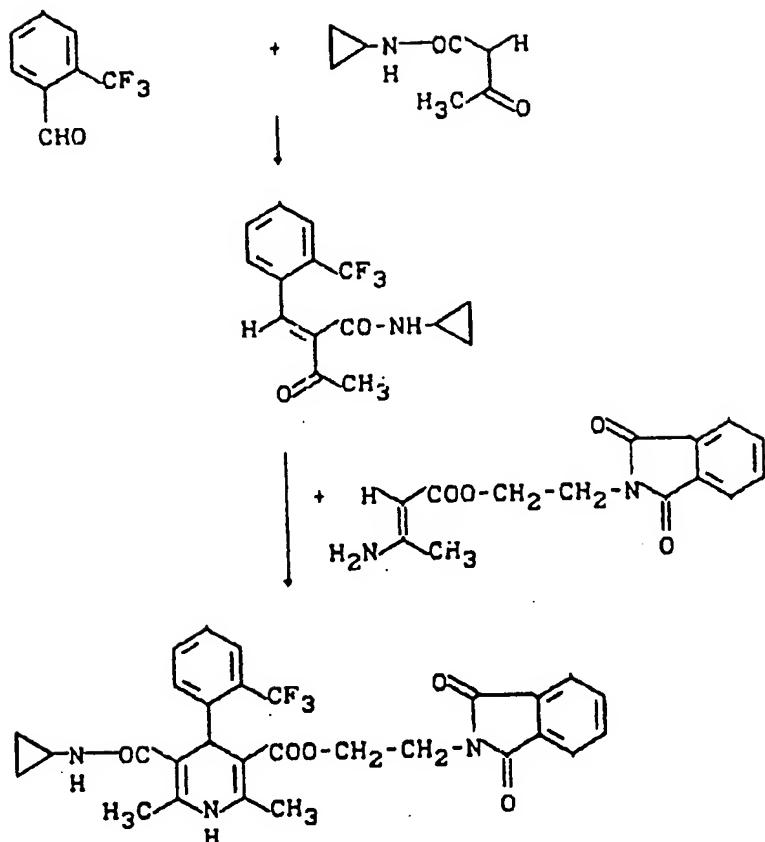
(IV)

in welcher
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, mit Aminocrotonsäureestern der allgemeinen Formel (V)



(V)

in welcher
X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 10°C und 150°C umgesetzt.
Die Synthese für die erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Als Lösemittel kommen Wasser oder alle Inerten organischen Lösemittel in Frage, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmonomethylether oder Glykoldimethylether, oder Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Eisessig, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen +10°C und +150°C, vorzugsweise zwischen +20°C und +100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe ist beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanten. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt vorzugsweise derart, daß man das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und den gegebenenfalls erst nach Eiskühlung kristallin erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösemittel umkristallisiert. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie zu reinigen.

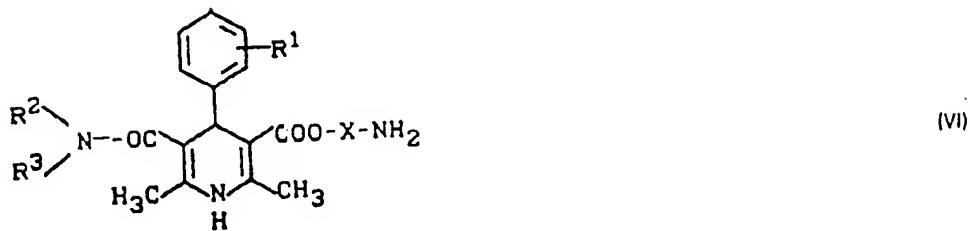
Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (DOS 2165260; 2401665; T.D. Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 [1979]; W.J. Dale, H.E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 [1956]; Chem. Abstr. 59, 13929 [1963]).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (DOS 1142859, EP 220653).

Die Yilden- β -Ketocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (G. Jones, "The Knoevenagel Condensation" In Organic Reactions, Bd. XV, 204 [1967]).

Die eingesetzten Enaminocarbonsäureester der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (F.A. Glickman, A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc., 67, 1017 [1945]).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind also Zwischenprodukte z.B. zur Darstellung von 3-Carbonsäure-aminoalkyl-dihydropyridinen der allgemeinen Formel (VI).



in welcher

R¹, R², R³ und X die oben angegebene Bedeutung haben, verwendbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter Abspaltung der Aminoschutzgruppe in an sich bekannter Weise ablockiert, beispielsweise durch Hydrierung mit Hilfe von Palladium/Tierkohle, unter sauren Bedingungen, wenn Z für Benzyl steht, oder wenn Z für den Phthalimidorest steht, mit Hydrazinhydrat in organischen Lösungsmitteln wie Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind teilweise bekannt (vgl. EP 179386).

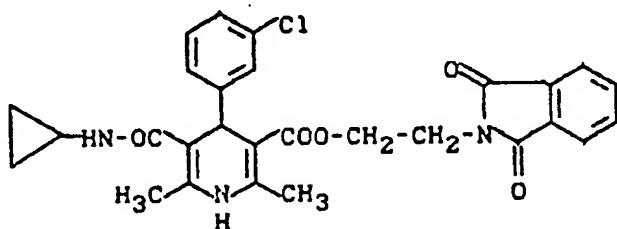
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) und ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden Verwendung bei der Bekämpfung von Hypertonie oder der Herzinsuffizienz.

Ausführungsbeispiele

A. Herstellung der neuen Zwischenprodukte

Beispiel 1

4-(3-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-(2-phthalimidooethyl)-ester-5-carbonsäure-cyclopropylamid



7,29 g (27,8 mmol) 3-Chlor-benzyliden-acetessigsäure-cyclopropylamid werden zusammen mit 7,56 g (27,8 mmol) Aminocrotonsäure-(2-phthalimidooethyl)-ester 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen und Einengen der Reaktionslösung wird das Produktgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel (40–63 µm) mit dem Laufmittelgemisch Methylenechlorid/Methanol im Volumenverhältnis 30:1 gereinigt. Die nach Einengen des Eluats erhaltene amorphe Substanz wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7,8 g (54,5% der Theorie)

R_f: 0,51 (Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

Analog Beispiel 1 werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 1

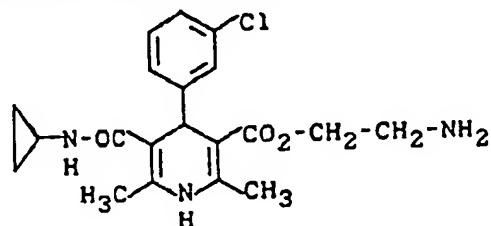
Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	x	F [°C]	R _f [*]
2	o-CF ₃		-CH ₂ -CH ₂ -		0,49
3	o-CF ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -		0,52
4	m-Cl	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -		0,54
5	m-Cl	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ - CH ₃	120-122	0,57
6	m-Cl		-CH-CH ₂ - CH ₃		0,51
7	o-CF ₃	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ - CH ₃	114	0,44
8	o-CF ₃		-CH-CH ₂ - CH ₃	112	0,49

R_f^{*} = HPTLC Fertigplatten; Kieselgel 60 F254; Lösungsmittel: Methylchlorid/Methanol 10:1

B. Verwendung der neuen Zwischenprodukte zur Herstellung von Dihydropyridin-Wirkstoffen

Beispiel 9

4-(3-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-(2-aminoethyl)-ester-5-carbonsäure-cyclopropylamid



Eine Lösung von 8,8g (12,7 mmol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-chlorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-(2-phthalimidooethyl)-ester-5-carbonsäure-cyclopropylamid und 63,5 mmol Hydrazinhydrat wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand zunächst in Methylenchlorid aufgenommen, dann 1mal mit 2N Kaliumhydroxidlösung und 3mal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt kristallisiert beim Verreiben mit Ether.

Ausbeute: 3,6g (72,7 % der Theorie)

Schmp.: 168–170°C

$R_f = 0,19$ (Methylenechlorid/Methanol 5:1)

Die in Tabelle 2 aufgeführten Beispiele wurden analog Beispiel 9 hergestellt:

Tabelle 2

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	X	F [°C]	R _f *
10	m-Cl	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	136-139	0,20
11	o-CF ₃	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	196-198	0,18
12	o-CF ₃		-CH ₂ -CH ₂ -	218-220	0,17
13	m-Cl	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -	154-164	0,57
		CH ₃	CH ₃		
14	m-Cl	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -	0,15	
		CH ₃	CH ₃		
15	m-Cl		-CH-CH ₂ -	163-167	0,33
16	m-Cl		-CH-CH ₂ -	0,15	
		CH ₃	CH ₃		

R_f* = HPTLC Fertigplatten; Kieselgel 60 F254; Lösungsmittel: Methylenechlorid/Methanol 10:1

Fortsæzung Tabelle 2

Beispiel-Nr.	R ¹	R ²	X	F [°C]	R _f [*]
17	o-CF ₃	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ - CH ₃	93-95	0,32
18	o-CF ₃		-CH-CH ₂ - CH ₃	125-127	0,34
19	o-CF ₃		-CH-CH ₂ - CH ₃		0,16

R_f^{*} = HPTLC Fertigplatten; Kieselgel 60 F₂₅₄; Lösungsmittel: Methylenchlorid/Methanol 5:1